AUS DEM ANATOMISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT WÜRZBURG

Vorstand: Prof. Dr. T.H. Schiebler

MORPHOLOGISCHE UND HISTOCHEMISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUR NIERENENTWICKLUNG DER RATTE

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät
der

bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Karl-Ludmar Klehn

aus Göttingen

Würzburg, den 7.5.1981

AUS DEM ANATOMISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT WÜRZBURG

Vorstand: Prof. Dr. T.H. Schiebler

MORPHOLOGISCHE UND HISTOCHEMISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUR NIERENENTWICKLUNG DER RATTE

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät
der

bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Karl-Ludmar Klehn

aus Göttingen

Würzburg, den 7.5.1981

Referent:	Prof. Dr. med. T.H. Schiebler
Korreferent:	Prof. Dr. R. Hildebrand
Dekan:	Prof. Dr. med. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 6.7.1981

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

MEINEN ELTERN

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	1
Material und Methoden	1
BEFUNDE	3
1.-4. postnataler Lebenstag	3
Morphologie	3
Histochemie	5
Differenzierung	7
5.-8. postnataler Lebenstag	8
Morphologie	8
Histochemie	9
9.-12. postnataler Lebenstag	11
Morphologie	11
Histochemie	12
13.-15. postnataler Lebenstag	13
Morphologie	13
Histochemie	14
16.-21. postnataler Lebenstag	15
Morphologie	15
Histochemie	16
Diskussion	17
Zusammenfassung	23
Abbildungen	25
Literatur	39

EINLEITUNG

Die Entwicklung der Rattenniere ist sehr komplex. Es verwundert daher nicht, daß zwar viele Probleme der Nierenentwicklung behandelt wurden (Bargmann, 1978, Lit.), aber nicht alle geklärt sind. Die vorliegende Untersuchung bearbeitet die Frage, ob bei der Ratte während der postnatalen Nierenentwicklung Zusammenhänge zwischen Morpho- und Chemodifferenzierung - vor allem beim Hauptstück - nachweisbar sind.
Hierzu wird einerseits die Entstehung der Segmentgliederung des Hauptstücks (in S1, S2 und S3, nach Maunsbach, 1966) untersucht; besondere Aufmerksamkeit wird der Entwicklung des S3-Segmentes gewidmet, da neuere experimentelle Arbeiten an der erwachsenen Ratte zeigen (Zabel und Schiebler, 198o; Daigeler, 1981), daß dieses Segment funktionell eine Sonderstellung gegenüber S1 und S2 einnimmt. Andererseits wird die Entwicklung von mehr Bürstensaumenzymen und lysosomalen Enzymen als bisher (Mühlenfeld, 1969, Zeller, 1973) und mit einer differenzierten histochemischen Technik (vgl. Lojda, Gossrau und Schiebler, 1979) bearbeitet. Beachtet wird besonders, wie sich im Hauptstück der Niere diese beiden Enzymgruppen entwicklungsgeschichtlich zueinander verhalten. Weniger berücksichtigt werden in dieser Studie die Entwicklung der anderen Nephronanteile und der Sammelrohre sowie die Beziehung der Reifung der verschiedenen Nierenabschnitte zueinander.

MATERIAL UND METHODEN

Untersucht wurden die Nieren von 34o Wistarratten eigener Zucht.
Haltung der Tiere in Makrolon-Standard-Käfigen bei 12-stündigem Hell-Dunkel-Wechsel und 2o°C ± 2°C Stalltemperatur; Altromin ^{R}- Standard-Diät und Leitungswasser ad libitum.
Das Untersuchungsgut setzt sich wie folgt zusammen: 1.-3. postnataler Lebenstag (LT) pro Tag 2 Pärchen, 4.-9. LT pro Tag 4 Pärchen, 1o.-3o. LT pro Tag 6 Pärchen, 35. LT 4 Pärchen, 4o. LT 4 Pärchen, 9. LT 2o Pärchen. - Die Dekapitation erfolgte jeweils morgens zwischen 8 und 9 Uhr in leichter Äthernarkose.

HISTOCHEMIE : Alle histochemischen Untersuchungen wurden jeweils an der rechten Niere durchgeführt. Die entnommenen Organe wurden in N_2-gekühltem Propan mit Talkumzusatz (Winckler, 197ob) auf Kryostattischen eingefroren. Dann wurden Kryostatschnitte bei -25°C und einer Schnittdicke von loμm angefertigt (Kryostat: System-Dittes-Duspiva); Schnittrichtung parallel zur Längsachse und Nierenpapille. Anschließend wurden die Kryostatschnitte im Pearse-Edwards-Spreedivac Dryer unter standardisierten Bedingungen (Winckler, 197oa) gefriergetrocknet. Die getrockneten Schnitte wurden zu mehreren auf albuminisierte Objektträger aufgezogen und mit einer o,5%igen Celloidinlösung montiert. Nach Lufttrocknung wurden die enzymhistochemischen Nachweise durchgeführt: Nachweisverfahren, wenn nicht anders aufgeführt, nach Lojda et al. (1979).

BÜRSTENSAUMENZYME: Dipeptidylaminopeptidase IV (DAP IV; Substrat: Glycyl-Prolyl-4-methoxy-2-naphthylamid); γ- Glutamyltransferase (γ-GT; Substrat: γ- Glutamyl-4-methoxy-2-naphthylamid); alkalische Phosphatase (nach Gomori, aPGO; Substrat: 3% 2-Glycerophosphat); alkalische Phosphatase (aP; Substrat: 5-Br-4-Cl-3-Bromindoxylphosphat).

LYSOSOMALE ENZYME: Saure Phosphatase (sP, nach Burstone, modifiziert nach Barka und Anderson, 1962; Substrat: Naphthol-AS-TR-Phosphat); Glucosaminidase (NaGase; Substrat: Naphthol-AS-BI-D-Acetylglusosaminid);

Dipeptidylaminopeptidase II (DAP II; Substrat: Lysyl-Alanyl-4-methoxy-naphthylamid); saure ß-Galactosidase (ß-Gal; Substrat: 5-Br-4-Cl-3-Indoxyl-ß-D-Galactosid).

INKUBATIONSZEITEN: sP, NaGase, ß-Glu, DAP II und DAP IV, 6o min., γ-GT, aPGO und aP 2o min. bei 37°C.

Nachfixierung für 24 Std. in Formol-Calcium, danach lo min. Spülen mit Leitungswasser. Eindecken in Glyceringelatine.

HISTOLOGIE: Die histologischen Untersuchungen erfolgten jeweils an rechten Nieren. Fixierung in Bouin'scher Lösung; Paraffin-Einbettung; Schnittdicke 7µm; Schnittrichtung parallel zur Längsachse der Nierenpapille. Montage zu mehreren auf albuminisierte Objektträger. Azanfärbung.

AUSWERTUNG: Beurteilt wurden: 1. Breite des Bürstensaumes und Intensität der Reaktion in den Bürstensäumen der Hauptstücke; 2. Lage, relative Größe und Intensität der histochemischen Reaktion der Lysosomen in den Segmenten der Hauptstücke.

NOMENKLATUR nach Peter (19o9) und v. Möllendorff (193o). Außerdem wird die Einteilung der Hauptstücke in S1-, S2- und S3-Segmente (Maunsbach, 1966) berücksichtigt.

BEFUNDE

1.-4. POSTNATALER LEBENSTAG

MORPHOLOGIE

Die Niere der neugeborenen Ratte besteht aus Rinde und Mark. Die Nierenrinde gliedert sich in ein subcapsulär gelegenes Blastem, das etwa 1/3 der Rindenbreite einnimmt, eine Schicht primitiver Nephrone im midcorticalen Drittel der Rindenbreite und eine Schicht differenzierter Nephrone, die das juxtamedulläre Drittel der Nierenrinde bildet.
Das Mark teilt sich in eine bindegewebsarme, zentrale Zone, die im wesentlichen der Region der Papille entspricht, und eine äußere Zone, die der Rinde benachbart ist und reichlich Bindegewebe enthält (Abb. 1).
In Fortsetzung dieser äußeren Zone des Markes erstrecken sich primitive Markstrahlen durch die differenzierte juxtamedulläre und die primitive midcorticale Schicht der Rinde bis in den Blastemstreifen.

RINDE: Im subcapsulären Blastemstreifen finden sich bis zum 4. postnatalen Lebenstag undifferenziertes nephrogenes Mesenchym, Nierenbläschen, "S-shaped-bodies", aus denen sich die Bowmansche Kapsel und die folgenden Nephronabschnitte entwickeln, und die terminalen Ampullen der Sammelrohre mit gabelförmigen Teilungsstellen (Abb. 2).

In der midcorticalen primitiven Rindenschicht kommen zahlreiche Nephrone mit halbkugelförmigen Glomeruli und primitiven Tubuli vor.
Ein offenes Lumen der Bowmanschen Kapsel ist noch nicht zu erkennen; die Podocyten bilden eine durchgehende Lage niedrigzylindrischen Epithels um die Kapillaren. Die primitiven Tubuli haben ein schmales Lumen und ein hochprismatisches Epithel mit basal gelegenen Zellkernen.
Eine Unterscheidung zwischen proximalen und distalen Tubuli convoluti ist nicht möglich. - In der 3. Schicht der Nierenrinde, die sich zum Mark hin anschließt, kommen viele ausgereifte Nierenkörperchen vor.(Abb. 3). Die Bowmanschen Kapseln dieser Nierenkörperchen weisen ein weites Lumen auf; die Podocyten der Glumeruli erscheinen im Paraffinschnitt bereits weitgehend ausgereift. In diesem Rindenbereich sind verschiedene Tubulusabschnitte zu unterscheiden. Die proximalen Abschnitte (Anlage der Hauptstücke) weisen ein hohes Epithel, deutlich gefärbte Zellkerne und einen schmalen Bürstensaum auf. Die distalen Anlagen der Mittelstücke haben ein isoprismatisches Epithel mit rundlich-ovalem mittelständigem Kern und Cytoplasma, das schwächer gefärbt ist als das der proximalen Tubuli (Abb. 3).

MARKSTRAHLEN: In den Markstrahlen sind die Sammelrohre und Henleschen Schleifen altersgemäß angeordnet und zwar so, daß am Rande der Markstrahlen die entwicklungsgeschichtlich ältesten Henleschen Schleifen der differenzierten Nephrone aus der juxtamedullären Rindenschicht liegen. Das Epithel der absteigenden Schenkel dieser Henleschen Schleifen ähnelt dem der Pars convoluta der Hauptstücke. Lediglich die Zellhöhe ist etwas geringer und der Bürstensaum schmäler und schwächer gefärbt. Nach distal nehmen Zellhöhe und Breite des Bürstensaums kontinuierlich ab, um schließlich zu verschwinden. Die aufsteigenden Schenkel dieser Henleschen Schleifen weisen ein typisches gerades Mittelstückepithel auf. Mehr im Zentrum der Markstrahlen liegen die Sammelrohre und die jüngeren Henleschen Schleifen der primitiven Nephrone aus der midcorticalen Rinderschicht. Das Epithel der Sammelrohre ist kubisch und weist stärker und schwächer gefärbte Zellen auf. Das Epithel der primitiven Henleschen Schleifen unterscheidet sich deutlich von dem der Henleschen Schleifen differenzierter Nephrone. In diesen primitiven Henleschen Schleifen, deren Scheitel in der Regel noch im Markstrahl liegt und das Gebiet des Markes noch

nicht erreicht hat, werden absteigende und aufsteigende Schenkel mit einem einheitlich gebauten kubischen Epithel gebildet. Ein Bürstensaum ist im absteigenden Schenkel dieser Schleifen nicht zu beobachten. Es fällt auf, daß die kürzesten, jüngsten und offenkundig unreifsten Henleschen Schleifen regelmäßig am dichtesten an den Sammelrohren liegen.

MARK: Im Nierenmark finden wir im Bereich der Papille Sammelrohre mit hohem zylindrischen Epithel und zahlreichen gabelförmigen Teilungsstellen sowie die Scheitel der Henleschen Schleifen juxtamedullärer Nephrone. Die absteigenden Schenkel dieser Henleschen Schleifen bestehen im Nierenmark aus einem niedrigen, stark basophilen Plattenepithel. Die Scheitel dieser später langen Henleschen Schleifen und die gesamten aufsteigenden Schenkel werden von einem kubischen Mittelstückepithel gebildet, das dem in den Markstrahlen gleicht (Abb. 4). In diesem Gebiet der späteren Innenzone des Nierenmarks kommt wenig Bindegewebe zwischen den einzelnen Tubuli vor. - Im Gegensatz dazu ist die zur Rinde hin folgende spätere Außenzone des Nierenmarks sehr bindegewebsreich. Die Zellen dieses lockeren Bindegewebes sind leitersprossenförmig zwischen den Tubuli angeordnet. Die Tubuli selbst bilden Gruppen. Im übrigen liegt die gleiche Anordnung von Henleschen Schleifen und Sammelrohren vor wie im Markstrahl (s.o.). Der Übergang zwischen den Partes rectae der Hauptstücke bereits differenzierter Nephrone in die unreifen Überleitungsstücke mit niedrigem Plattenepithel erfolgt fließend. Eine scharfe Abgrenzung von Außen- und Innenstreifen innerhalb der primitiven bindegewebsreichen Außenzone des Nierenmarks ist nicht möglich, da die geraden Hauptstücke der Henleschen Schleife gemäß dem unterschiedlichen Alter der Schleifen sehr verschieden weit in das Mark herabreichen.

HISTOCHEMIE

Bei der neugeborenen Ratte kommen juxtamedullär in den Hauptstücken bereits differenzierter Nephrone lysosomale Enzyme und Bürstensaumenzyme in hoher Aktivität vor. Dagegen werden im subcapsulären Blastem und in den primitiven Nephronen der midcorticalen Schicht kaum nennenswerte Enzymaktivitäten beobachtet. Nur vereinzelt finden sich dort kleine, schwach reagierende Lysosomen. Besonders häufig scheinen diese in den primitiven Glomeruli aufzutreten.

Bürstensaumenzyme werden in Blastem überhaupt nicht beobachtet. In der Schicht der primitiven Nephrone finden sich gelegentlich dünne Farbsäume als Zeichen sehr schwacher Aktivitäten von Bürstensaumenzymen an der luminalen Epithelseite kurzer Tubulusabschnitte. Diese Tubulusabschnitte liegen regelmäßig direkt an der Grenze zwischen der Schicht primitiver und differenzierter Nephrone. Diese schwachen Bürstensaumaktivitäten scheinen auf eine beginnende Chemodifferenzierung des Hauptstückepithels hinzuweisen.

BÜRSTENSAUMENZYME DER HAUPTSTÜCKANLAGEN: Die untersuchten Bürstensaumenzyme entwickeln sich streng parallel zueinander. Alkalische Phosphatase, γ- Glutamyltransferase und Dipeptidylaminopeptidase IV treten in allen Nephronen stets gleichzeitig auf. Auch ist die Aktivitätsverteilung dieser Enzyme entlang der Tubuli für alle Nephrone innerhalb der differenzierten juxtamedullären Rindenschicht stets gleich. Weiter fällt auf, daß die Aktivitäten aller Bürstensaumenzyme parallel zur Breite und Farbintensität der im Paraffinschnitt nachweisbaren Bürstensäume aufzutreten scheinen. Eine Unterscheidung von Segmenten im Hauptstück aufgrund der Aktivitätsverteilung der Bürstensaumenzyme ist jedoch auch bei den differenzierten Nephronen bis zum 4. postnatalen Lebenstag nicht möglich. Vom Beginn der Pars convoluta (an der Bowmanschen Kapsel des Nierenkörperchens) bis zum Ende der Pars recta (an ihrem kontinuierlichen Übergang in das primitive Epithel des absteigenden Schenkels der Henleschen Schleife) bleibt die Aktivität jedes einzelnen Bürstensaumenzyms auf ganzer Länge des Tubulus annähernd gleich. Im Bereich des fließenden Übergangs zwischen dem geraden Hauptstückteil und dem unreifen absteigenden Schenkel der Henleschen Schleife nimmt die Aktivität der Bürstensaumenzyme genauso kontinuierlich ab (Abb. 5), wie sich im Paraffinschnitt Breite und Farbintensität der Bürstensäume vermindern.

LYSOSOMALE ENZYME DER HAUPTSTÜCKANLAGEN: Bei den lysosomalen Enzymen erfolgt die Entwicklung der Enzymaktivitäten für die einzelnen Enzyme (saure Phosphatase, saure ß-Galactosidase, N-Acetylglucosaminidase, Dipeptidylaminipeptidase II) ähnlich wie bei den Bürstensaumenzymen parallel zueinander. Es entsteht der Eindruck, daß die Lysosomen im Nierenhauptstück der Ratte, sowohl in der Pars convoluta als auch in der Pars recta, diese Enzyme stets in einem definierten Aktivitätsverhältnis zueinander enthalten.

Hierbei scheint die Aktivität der sauren ß-Galactosidase am höchsten zu sein, gefolgt von der DAP II, sauren Phosphatase und N-Acetylglucosaminidase. Das gleichzeitige Auftreten dieser Enzyme erscheint eng an die Entwicklung der Bürstensaumenzyme gekoppelt zu sein. Dort, wo die Aktivitäten von Bürstensaumenzymen vorkommen - und sich auch morphologisch ein Bürstensaum nachweisen läßt -, werden auch die untersuchten lysosomalen Enzyme beobachtet.

Anders als bei den Bürstensaumenzymen, ist jedoch mittels der lysosomalen Enzyme von Anfang an eine Segmenteinteilung des Hauptstücks möglich. Die Pars convoluta des Hauptstücks ist angefüllt mit riesigen Trauben aus hochenzymaktiven mittelgroßen bis großen Lysosomen, deren Reaktionsprodukt lichtmikroskopisch konfluiert (Abb. 6). Dieser Abschnitt entspricht den späteren Segmenten S1 und S2, die jedoch bis zum 4. postnatalen Lebenstag noch nicht gegeneinander abgegrenzt werden können.

Das S3-Segment hingegen ist bereits deutlich zu unterscheiden. Schon bei der neugeborenen Ratte, aber auch noch bis zum 15. Lebenstag, liegt die scharfe Grenze zwischen dem Segment S1 + S2 und dem Segment S3 genau an der Biegung des Hauptstücks, an der der Tubulus in den Markstrahl eintritt und morphologisch die Pars recta des Hauptstücks beginnt (Abb. 6). Bei der neugeborenen und jungen Ratte entspricht das S3-Segment der Pars recta des Hauptstücks. Dies ist später nicht mehr der Fall. Das Lysosomenbild der Pars recta gleicht von vornherein dem des reifen S3-Segments. Es sind weniger Lysosomen als in S1 + S2 vorhanden; außerdem sind diese sehr klein und gleichmäßig im Cytoplasma verteilt. Die gesamte Enzymaktivität der lysosomalen Enzyme ist im S3-Segment deutlich geringer als in S1 + S2.

Im Gegensatz zum scharfen Beginn ist der Übergang des S3-Segmentes in das niedrige Plattenepithel des unreifen absteigenden Überleitungsstücks fließend.Die Anzahl der winzigen diamantstaubartigen Lysosomen nimmt bis zu ihrem vollständigen Verschwinden kontinuierlich ab. Es fällt auf, daß dieser kontinuierliche Übergang vom S3-Segment zum absteigenden Überleitungsstück enzymhistochemisch - sowohl für die lysosomalen Enzyme als auch für die Bürstensaumenzyme - und morphologisch gleich ist.

DIFFERENZIERUNG: Vom 1. bis zum 4. postnatalen Lebenstag verbreitert sich

mit fortschreitender Entwicklung die Schicht differenzierter Nephrone. Die Aktivität der Bürstensaumenzyme bleibt in den bereits differenzierten Hauptstücken annähernd konstant. Bei den lysosomalen Enzymen hingegen wird bis zum 4. Lebenstag bei den ältesten juxtamedullär gelegenen Nephronen eine leichte Abnahme der Enzymaktivität im Segment S1 + S2, d.h. in der Anlage der Pars convoluta des Hauptstücks beobachtet. Die jüngeren gewundenen Hauptstückanteile, die sich gerade differenziert haben und dicht an der Grenze der Schicht differenzierter zur Schicht primitiver Nephrone liegen, weisen am 4. Lebenstag eine erkennbar höhere Aktivität auf als die älteren gewundenen Hauptstückteile der bereits pränatal differenzierten Nephrone. Im Zuge des Aktivitätsverlustes werden die einzelnen Lysosomen in der Pars convoluta des Hauptstücks etwas kleiner und die traubenförmigen Haufen von Lysosomen erscheinen weniger dicht. In der Pars recta hingegen,dem S3- Segment, bleibt das Muster der Enzymreaktionen während der weiteren Entwicklung unverändert.

5.-8. POSTNATALER LEBENSTAG

MORPHOLOGIE

Rinde: Nachdem die Neubildung von Nephronanlagen am 4. postnatalen Lebenstag beendet ist, besteht die Rinde am 5. postnatalen Lebenstag nur noch aus 2 Schichten (Abb. 7), nämlich einer schmalen subcapsulären und einer breiteren mit differenzierten Nephronen ausgestatteten ehemals midcortical und juxtamedullär gelegenen Schicht. Subcortical kommen vor allem primitive Nephrone vor. Die letzten S-shaped bodies werden hier am 6. postnatalen Lebenstag beobachtet. Durch die fortschreitende Differenzierung der primitiven Nephrone verschmälert sich die subcapsuläre primitive Nephronenschicht bis zum 8. postnatalen Lebenstag weiter und verschwindet schließlich.

Mark: Im Mark entwickelt sich bis zum 8. postnatalen Lebenstag die deutliche Gliederung in Innen- und Außenzone, jedoch ist die Grenze zwischen den beiden Zonen auch dann noch nicht so scharf wie in der reifen Niere. Die Innenzone geht aus dem Papillargebiet hervor; hier verschmälert sich das dicke Epithel der langen aufsteigenden Henleschen Schleifen allmählich und wandelt sich in das typische dünne Epithel der reifen dünnen aufsteigenden Überleitungsstücke um.

Die Außenzone des Marks ist zwischen dem 5. und 8. postnatalen Lebenstag noch deutlich weniger weit entwickelt als die Innenzone. Die Anzahl der Henleschen Schleifen nimmt in der Außenzone während dieser Zeit stark zu, parallel dazu verschwindet das lockere leitersprossenförmige Bindegewebe zwischen den Tubuli. Die Anzahl differenzierter gerader Hauptstückteile erhöht sich gleichfalls. Jedoch ist nach wie vor der Übergang von geradem Hauptstückabschnitt mit hohen Zellen und Bürstensaum zu unreifem absteigenden Überleitungsstück mit niedrigem Plattenepithel fließend.

Die ältesten geraden Hauptstückteile liegen zwischen den Markstrahlen und reichen bereits soweit in die Außenzone hinein, wie dies der Ausdehnung des späteren Außenstreifens der Außenzone entspricht. Die jüngeren geraden Hauptstückteile der Nephrone aus den höher gelegenen Rindenschichten sind noch deutlich kürzer. Da die jüngsten und kürzesten geraden Hauptstückteile dicht an den Sammelrohren in der Mitte der Markstrahlen liegen und die älteren sich an den Flanken des Sammelrohres anordnen, entsteht ein treppenförmiges Bild des einzelnen Markstrahls, der von der Spitze und den Seiten her fortschreitend zur Mitte und Basis hin absteigend zu reifen scheint.

Zwischen den Markstrahlbündeln, die weiterhin in der Außenzone des Markes unterschieden werden können, bilden sich die Gefäßbündel des Nierenmarks.

HISTOCHEMIE

Durch das verschwinden der Blastemzone und die kapselwärts gerichtete Verlagerung der Schicht primitiver Nephrone nimmt die Breite der differenzierten Rindenschicht, die hohe Aktivitäten sowohl von Bürstensaumenzymen als auch lysosomalen Enzymen enthält, ganz erheblich zu.

BÜRSTENSAUMENZYME: Am 5. postnatalen Lebenstag weisen etwa zwei Drittel der Rindenbreite Hauptstücke mit kräftig reagierenden Bürstensäumen auf.

Bis zum 8. postnatalen Lebenstag kommt es zu einer weiteren Zunahme der reagierenden Rinde, so daß nur noch subcapsulär einige Hauptstückteile mit hauchfeinem Saum gefunden werden können (Abb. 8).

In Markstrahl und Mark fällt ein unterschiedliches Verhalten der geraden Hauptstückteile der juxtamedullären und midcorticalen Nephrone auf. Die geraden Hauptstückteile der älteren juxtamedullären Nephrone , die in der primitiven Außenzone des Marks zwischen den Markstrahlbündeln liegen, schlängeln sich, so daß im Längsschnitt durch das Mark im Gebiet des späteren Außenstreifens der Außenzone zahlreiche Tubuli mit kräftig reagierenden Bürstensäumen quer getroffen werden. Diese Zunahme der Anschnitte gerader Hauptstückteile im Gebiet des Außenstreifens zwischen den Markstrahlbündeln erscheint hauptsächlich durch ein interstitielles Längenwachstum der Partes rectae der Hauptstücke juxtamedullärer Nephrone zu erfolgen. Im Gegensatz dazu verlängern sich die Partes rectae der Hauptstücke midcorticaler Nephrone durch fortschreitende Differenzierung der vorgegebenen primitiven Tubuli. Das unreife Epithel des absteigenden Schenkels der Henleschen Schleife bildet im Markstrahl absteigend fortlaufend neue enzymaktive Bürstensäume aus. Dadurch verschiebt sich die Zone des kontinuierlichen Übergangs zwischen geradem Hauptstückepithel und dem unreifen Epithel im absteigenden Schenkel der Henleschen Schleife, in der der Bürstensaum seine Höhe verliert und schwindet, allmählich markwärts.

LYSOSOMALE ENZYME: Bei den lysosomalen Enzymen kommt es - ähnlich wie bei den Bürstensaumenzymen - zu einer erheblichen Zunahme der reagierenden Tubulusanschnitte in der sich differenzierenden Rinde (Abb. 9). Überall dort, wo enzymaktive Bürstensäume entstehen, werden auch gleichzeitig hochenzymaktive Lysosomen gefunden. Während in der subcapsulären Rinde durch die Neubildung differenzierten Hauptstückepithels die Aktivität der lysosomalen Enzyme stark zunimmt, kommt es in der juxtamedullären und midcorticalen Rinde zu einer mäßigen bis deutlich ausgeprägten Abnahme der lysosomalen Enzymaktivität, die sich bereits am 3. und 4. postnatalen Lebenstag abzeichnet. Vom 5. postnatalen Lebenstag an fällt juxtamedullär und vom 7. postnatalen Lebenstag an midcortical auf, daß die vorherige Konfluenz des lysosomalen Reaktionsproduktes nicht mehr vorkommt.

Die einzelnen Lysosomen werden kleiner und die Lysosomentrauben erscheinen weniger dicht gepackt.

Die segmentale Gliederung des Hauptstücks entspricht bis zum 8. postnatalen Lebenstag der, der ersten postnatalen Lebenstage. Es können ein Segment S1 + S2 in der Pars convoluta und ein Segment S3 in der Pars recta des unreifen Hauptstücks unterschieden werden. Die S3-Segmente werden insbesondere zwischen den Markstrahlbündeln gefunden und weisen relativ wenige und vor allem sehr kleine Lysosomen auf.

9.-12. POSTNATALER LEBENSTAG

MORPHOLOGIE

Rinde: Durch das Reifen der primitiven Nephrone verschwindet die primitive subcorticale Schicht und die Nierenrinde erscheint einheitlich gebaut. Die Nierenkörperchen aller Nephrone sind kugelförmig. Der Raum der Bowmanschen Kapsel ist entfaltet und die Kapillarschlingen der Glomeruli werden von Podocyten bedeckt, die lichtmikroskopisch denen der reifen Nieren entsprechen. Die gewundenen Hauptstückteile aller Nephrone besitzen ab 9. postnatalen Lebenstag einen Bürstensaum und sind deutlich anders als die Mittelstücke. Es fällt lediglich auf, daß der Bürstensaum der subcapsulär gelegenen jüngsten Hauptstückteile schmäler und weniger intensiv gefärbt ist, als der der reifen Hauptstücke der übrigen Nierenrinde.

Mark: Im Nierenmark ist vom 10. postnatalen Lebenstag an die Grenze zwischen Innen- und Außenzone scharf ausgebildet. Sie liegt wie bei der erwachsenen Ratte in Höhe des Fornix pelvis.

In der Außenzone des Marks nimmt bis zum 12. postnatalen Lebenstag die Gewebsdichte durch das Vorwachsen der jüngsten Henleschen Schleifen der subcapsulären Nephrone erheblich zu. Das lockere Bindegewebe der primitiven Außenzone verschwindet vollständig. Insbesondere werden die Markstrahlbündel deutlich dicker und lagern sich mit ihren Rändern einander eng an.

Dadurch wird die sichtbare Gliederung des Nierenmarks in Markstrahlbündel aufgehoben und die Gefäßbündel der Außenzone liegen dicht eingebettet zwischen den Sammelrohren und den aufsteigenden dicken Schenkeln der Henleschen Schleifen. Im Bereich des Innenstreifens der Außenzone trennen sich zwischen dem 9. und 12. postnatalen Lebenstag die dünnen absteigenden Schenkeln der Henleschen Schleifen von den dicken aufsteigenden Schenkeln und lagern sich an den Rand der Gefäßbündel.

Die Reifung des Außenstreifens der Außenzone macht große Fortschritte. Durch abwärts fortschreitende Differenzierung entsteht aus dem primitiven Plattenepithel der unreifen Henleschen Schleifen weiteres gerades Hauptstückepithel. Dadurch verlängern sich die geraden Hauptstückteile aller Nephrone soweit markwärts, daß nacheinander bis zum 12. postnatalen Lebenstag die meisten Partes rectae die Grenze zwischen Außen- und Innenzone des Außenstreifens erreichen. Da die geraden Hauptstückteile der jüngsten, subcapsulären Nephrone in der Mitte der Markstrahlen liegen, reifen die Anteile des Außenstreifens, die unter den Mitten der Markstrahlen liegen, als letzte aus.

HISTOCHEMIE

BÜRSTENSAUMENZYME: Am 9. postnatalen Lebenstag weisen alle gewundenen Hauptstückteile der Nierenrinde enzymaktive Bürstensäume auf. Diese sind bei den jüngsten direkt unter der Nierenkapsel gelegenen Hauptstücken noch etwas schütter, erreichen aber bis zum 10. postnatalen Lebenstag die gleiche hohe Aktivität der Bürstensäume tieferer Rindenschichten (Abb. 10).

In den Markstrahlen und im Außenstreifen der Außenzone nimmt die Anzahl der enzymaktiven Bürstensäume durch die absteigend fortschreitende Differenzierung von unreifem Epithel in gerades Hauptstückepithel weiter zu. Da die Henleschen Schleifen im Markstrahl in Abhängigkeit von ihrem Alter treppenförmig angeordnet sind und das Epithel absteigend reift, entsteht der Eindruck, daß sich die Bürstensäume von der Spitze des Markstrahls und von seinen Flanken her abwärts in Richtung auf das Mark

entwickeln (Abb. lo.). Am weitesten fortgeschritten ist die Reifung der Bürstensäume in den Gebieten des Außenstreifens, die zwischen den Markstrahlbündeln unter der Basis des Rindenlabyrinths liegen. In diesen Gebieten des entstehenden Außenstreifens fällt bis zum 12. postnatalen Lebenstag auf, daß die kontinuierlichen Übergänge zwischen geradem Hauptstückepithel und dem absteigenden Schenkel der Henleschen Schleifen verschwunden sind. Der enzymaktive Bürstensaum endet scharf abgesetzt an der Grenze zwischen Außen- und Innenstreifen der Markzone. Der gleiche scharfe Wechsel des Epithels wird auch bei den lysosomalen Enzymen beobachtet. Weiter ist bemerkenswert, daß vom 12. Lebenstag an ausschließlich bei den geraden Hauptstückteilen, deren absteigende Differenzierung die Grenze des Innenstreifens erreicht hat, die Breite des Bürstensaums und die Reaktionsintensität aller untersuchter Enzyme deutlich zunimmt. Dadurch können jetzt auch bei den Bürstensaumenzymen in den Hauptstücken der juxtamedullären Nephrone eindeutig die Segmente S1+S2 und S3 unterschieden werden.

LYSOSOMALE ENZYME: Bei den lysosomalen Enzymen zeichnet sich ab 11. oder 12. postnatalen Lebenstag eine Reifung der Pars convoluta des Hauptstücks ab. In den glomerulusferneren Teilen der Partes convolutae proximales ordnen sich die Lysosomen in Palisaden an, wie sie in den S2-Segmenten der Niere erwachsener Ratten beobachtet werden (Maunsbach, 1966). Die einzelnen Lysosomen dieser Palisaden erscheinen in ihrer Größe ziemlich uniform. In den glomerulusnahen Abschnitten der Partes convolutae proximales (S1-Segmente), werden aber noch die gleichen traubenförmigen Anhäufungen von Lysosomen beobachtet, die für das unreife Segment S1 + S2 typisch sind. Das Segment S2 scheint vor dem Segment S1 auszureifen.

13.-15. POSTNATALER LEBENSTAG

MORPHOLOGIE

Rinde: Durch interstitielles Längenwachstum der Tubuli nimmt die Nierenrinde an Volumen zu. Die Dicke der gesamten Rindenschicht steigt an und es kommt zu einer Verlagerung von Tubulusschlingen über die Spitzen der Markstrahlen, die sich bis zum 12. postnatalen Lebenstag bis unter die Nierenkapsel erstrecken. Auf diese Weise entsteht secundär durch Wachstums-

verlagerungen bis zum 15. postnatalen Lebenstag der Cortex corticis. Er enthält nur proximale und distale Tubuli convoluti, da Glomeruli an solchen Verlagerungen offenbar nicht beteiligt sind.

Mark: Im Nierenmark ergeben sich nur noch wenige Veränderungen gegenüber vorher. Der Übergang von geradem Hauptstückepithel in das dünne Epithel des absteigenden Überleitungsstücks wandelt sich von seiner bisherigen kontinuierlichen Form in einen scharfen Wechsel des Epithels um. Hierdurch wir die bereits vorhandene Grenze zwischen Innen- und Außenstreifen deutlich markiert. Alle geraden Hauptstückteile in den Markstrahlen und im Außenstreifen der Außenzone weisen jetzt ein hochprismatisches Epithel und einen breiten kräftig gefärbten Bürstensaum auf. Bei den geraden Hauptstückteilen der älteren Nephrone fällt auf, daß ihr Bürstensaum breiter und kräftiger gefärbt ist, als bei den Partes convolutae proximales derselben Nephrone.

HISTOCHEMIE

BÜRSTENSAUMENZYME: Hinsichtlich der Bürstensaumenzyme scheint die Rinde am 13. postnatalen Lebenstag reif zu sein. Die Bürstensäume aller gewundenen Hauptstückteile in der gesamten Rinde weisen ungefähr gleichhohe Enzymaktivitäten auf. Regionale Unterschiede in der Aktivität der Bürstensaumenzyme zwischen den einzelnen Schichten der Rinde fallen nicht mehr auf.

In den Markstrahlen und im Außenstreifen der Außenzone kommt die absteigende Differenzierung von unreifem Epithel in gerades Hauptstückepithel zum Abschluß. Am 15. postnatalen Lebenstag weist das Epithel der absteigenden Schenkel aller Henleschen Schleifen im Markstrahl und Außenstreifen enzymaktive Bürstensäume auf (Abb. 11). Bei allen Nephronen erscheint jetzt eine scharfe Grenze im Epithelwechsel zwischen Pars recta des Hauptstücks und Überleitungsstück, und der Außenstreifen der Außenzone ist gegen den Innenstreifen deutlich abgegrenzt. Die kontinuierlichen Übergänge zwischen geradem Hauptstückteil und absteigendem Schleifenschenkel so, wie sie bis zum 4. postnatalen Lebenstag ausschließlich vorkommen, werden jetzt nicht mehr beobachtet.

Am 14. oder 15. postnatalen Lebenstag nehmen auch Breite und Enzymaktivität der Bürstensäume der Partes rectae midcorticaler und subcapsulärer Nephrone deutlich zu. Damit tritt das Segment S3 im Bürstensaumenzym-Präparat bei allen Nephronen deutlich hervor.

LYSOSOMALE ENZYME: Am 13. postnatalen Lebenstag scheinen hinsichtlich der lysosomalen Enzyme die Partes convolutae der Hauptstücke aller Nephrone gleichartig zu reagieren. Die früheren Aktivitätsunterschiede zwischen den Partes convolutae midcorticaler und subcapsulärer Nephrone fallen nicht mehr auf. Am 15. postnatalen Lebenstag werden in der gesamten Rinde S2-Segmente mit typischen Palisaden gefunden. Das S1-Segment ist noch nicht soweit gereift wie das S2-Segment. Die traubenförmigen Anhäufungen von Lysosomen sind zwar weitgehend verschwunden - die Lysosomen sind etwas größer als in S2 und ungleichmäßiger verteilt - , jedoch ist das Bild noch nicht so wie bei der erwachsenen Ratte. Die S3-Segmente scheinen hinsichtlich der untersuchten lysosomalen Enzyme in der ganzen Niere weitgehend ausgereift zu sein. Die Lysosomen sind weniger zahlreich in S1 und S2, deutlich kleiner und diffus über die ganze Zelle verteilt.

16.-21. POSTNATALER LEBENSTAG

MORPHOLOGIE

Mit Ausbildung der scharfen Grenze zwischen Außen- und Innenstreifen der Außenzone des Marks und mit der Entwicklung des Cortex corticis in der Rinde ist die Morphogenese der Niere am 15. postnatalen Lebenstag weitgehend abgeschlossen. Es folgt lediglich noch eine Weiterentwicklung des Außenstreifens der Außenzone, der sich durch interstitielles Wachstum der geraden Hauptstückteile verbreitert. Gleichzeitig nimmt auch die Zellhöhe des Epithels und die Breite sowie Farbintensität des Bürstensaums im geraden Hauptstückteil erheblich zu. Am 21. postnatalen Lebenstag ist bei allen Nephronen der Bürstensaum im geraden Teil des Hauptstücks deutlich breiter und kräftiger gefärbt als in der Pars convoluta proximalis. Dadurch treten bereits mit bloßem Auge deutlich erkennbar ab 21. postnatalen Lebenstag die Markstrahlen und der Außenstreifen der Außenzone gemeinsam als Zona subcorticalis deutlich hervor.

Nach dem 21. postnatalen Lebenstag verändert sich der Nierenaufbau nicht mehr, jedoch vergößern sich - wenigstens bis zum 3o. Lebenstag - alle Teile des Organs gleichmäßig.

HISTOCHEMIE

BÜRSTENSAUMENZYME: Die histochemische Gliederung der Nierenrinde und des Außenstreifens der Außenzone sind bereits am 15. postnatalen Lebenstag weitgehend abgeschlossen. Die Zeit bis zum 21. postnatalen Lebenstag wird durch eine erhebliche Zunahme der Länge und der Enzymaktivitäten der S3-Segmente bestimmt. Durch interstitielles Längenwachstum der Partes rectae aller Hauptstücke wird der Außenstreifen der Außenzone deutlich breiter. Gleichzeitig kommt es zu einer kräftigen Steigerung der Aktivität der Bürstensaumenzyme in allen S3-Segmenten, besonders bei der γ-Glutamyltransferase (Abb. 12) und der DAP IV, weniger bei der alkalischen Phosphatase. Die Bürstensäume sind auch breiter geworden. Am 21. postnatalen Lebenstag haben die Bürstensaumenzyme in der Niere das Verteilungsmuster erwachsener Ratten erreicht.

LYSOSOMALE ENZYME: In der Pars convoluta des Hauptstücks nehmen die Lysosomen im Segment S1 bis zum 21. postnatalen Lebenstag deutlich an Größe zu, bleiben aber noch kleiner als bei der erwachsenen Ratte. - Im S3-Segment ist die Zunahme der Aktivität der Bürstensaumenzyme nicht von einem Aktivitätsanstieg der lysosomalen Enzyme begleitet (Abb. 13). Dies steht deutlich im Gegensatz zum 1. Schritt der Neubildung von geradem Hauptstückepithel (s.o.), wo das Auftreten von lysosomalen Enzymen und Bürstensaumenzymen Hand in Hand gehen.

Grundsätzlich ist am 21. postnatalen Lebenstag die Gliederung des Hauptstücks in die Segmente S1, S2 und S3 abgeschlossen. Das Segment S3 ist dann bereits vollständig reif. Die Segmente S1 und S2 weisen zwar im Verhältnis zueinander bereits die typischen reifen Lysosomenmuster auf, doch ist der gesamte Lysosomenapparat der Rinde noch nicht so kräftig ausgebildet wie beim erwachsenen Tier (Abb. 14).

DISKUSSION

Die Entwicklung der Rattenniere beginnt vor der Geburt und erstreckt sich bis gegen Ende der 3. postnatalen Lebenswoche. Rinde und Mark müssen wegen des unterschiedlichen Modus ihrer Entstehung dabei getrennt beobachtet werden.

Kennzeichnend für die Nierenrinde ist ihre Entwicklung durch appositionelle Neubildung von Nephronanlagen einerseits und durch interstitielles Wachstum und Differenzierung bereits angelegter Nephronen andererseits. In Übereinstimmung mit Larsson (1975) und Kazimierczak (1978) finden wir, daß bei der Ratte ein nephrogenes Blastem nur bis zum 4. postnatalen Lebenstag vorhanden ist. Danach scheint uns eine Neubildung von Nephronanlagen nicht mehr möglich zu sein. Im Gegensatz dazu haben andere Autoren (Arataki, 1926; Baxter und Yoffey, 1948; Boss et al., 1962; Speller und Moffat, 1977) die Neubildung von Nephronanlagen auch noch nach dem 4. postnatalen Lebenstag beschrieben. Nach unseren Befunden kommt es aber dann nur noch zu einer Differenzierung und Reifung der zuletzt angelegten Nephrongenerationen. Dieser Vorgang erstreckt sich bis ungefähr zum lo. postnatalen Lebenstag. Wir sehen, daß an diesem Tag alle untersuchten Bürstensaumenzyme in sämtlichen gewundenen Hauptstücken der Rinde in recht hoher Aktivität vorliegen, wie bereits Mühlenfeld (1969) für die alkalische Phosphatase beschrieben hat. Zu diesem Zeitpunkt speichern auch sämtliche gewundenen Hauptstückteile der Rinde intravital injiziertes Trypanblau (Baxter und Yoffey, 1948).

Das Mark ist ontogenetisch jünger als die Nierenrinde. Es reift nach dieser aus. Bemerkenswert ist, daß die Entwicklung der Innenzone des Nierenmarks vor der der Außenzone zum Abschluß kommt (vgl. Mühlenfeld, 1969; Ricciarelli, 197o; Speller und Moffat, 1977). Die Innenzone entspricht histologisch zunächst einem primitiven Innenstreifen, in dem die Henleschen Schleifen der juxtamedullären Nephrone dicht gepackt neben den Sammelrohren liegen. Die definitive Innenzone entsteht dadurch, daß von der Papillenspitze her aufsteigend im Mittelstück anstelle des dicken ein dünnes Epithel tritt (vgl. Ricciarelli, 197o; Neiss, 1981).

Die primitive Markaußenzone unterscheidet sich von der werdenden Innenzone durch ihren Reichtum an lockerem leitersprossenförmigen Bindegewebe. Innerhalb dieses Bindegewebes bilden die Sammelrohre und Henleschen Schleifen lockere Gruppen, die Markstrahlbündel, die die Markstrahlen der Rinde in das Mark hinein fortsetzen. Diese Markstrahlbündel der unreifen Rattenniere gleichen den Markstrahlbündeln der fetalen menschlichen Niere (Heidenhain, 1937) erstaunlich. Besonders in der unreifen Außenzone sind sie das gliedernde Element. Im Zuge der Markreifung legen sie sich allerdings so eng aneinander, daß sie bei der Ratte vom 15. postnatalen Lebenstag an nicht mehr abgrenzbar sind.

Innerhalb der Außenzone des Marks entsteht zwischen dem 1. und 15. postnatalen Lebenstag der Außenstreifen. Vor der Reifung des Außenstreifens weisen alle Nephrone einen gewundenen und einen kurzen geraden Hauptstückanteil mit differenziertem Epithel auf, der mit dem Mittelstück durch einen Tubulusabschnitt mit primitivem niedrigen Plattenepithel verbunden ist. Dieser unreife Nephronabschnitt bildet zunächst den größten Teil des absteigenden Schenkels der Henleschen Schleife. Sein Vorkommen erklärt, daß Rinde und Markinnenzone reif erscheinen, während die dazwischen gelegene Außenzone unreif wirkt. Die Differenzierung des Außenstreifens erfolgt u.a. dadurch, daß sich das primitive Plattenepithel des absteigenden Schleifenschenkels in Markstrahlen und im späteren Außenstreifen der Außenzone absteigend in gerades Hauptstückepithel umwandelt.

Nach unseren Untersuchungen scheint ein grundsätzlicher Unterschied im Ablauf der Differenzierung zwischen Pars convoluta und Pars recta des Hauptstücks zu bestehen. Die Pars convoluta differenziert sich aus dem Tubulus des primitiven Nephrons gleichzeitig auf ihrer ganzen Länge. Eine folgende Längenzunahme dieses Hauptstückabschnittes ist daher nur durch interstitielles Längenwachstum des differenzierten Hauptstückepithels möglich. Die Pars recta des Hauptstücks dagegen kann zwar auch interstitiell in die Länge wachsen, sie verlängert sich aber zum größten Teil dadurch, daß durch fortschreitende Epitheldifferenzierung aus dem unreifen Tubulusabschnitt ein neuer gerader Hauptstückteil entsteht.

Auch histochemisch treten die Unterschiede in der Entwicklung zwischen den beiden Hauptstückanteilen deutlich hervor. In der Pars convoluta des Hauptstücks kommt es sofort zu Beginn ihrer Differenzierung zu einem

gleichzeitigen Auftreten von Bürstensaum, Bürstensaumenzymen und lysosomalen Enzymen. Bei den Bürstensaumenzymen fällt besonders auf, daß sich alle gleichzeitig und parallel in diesem Hauptstückteil entwickeln. Wichtig scheint zu sein, daß in der Pars convoluta des Hauptstücks aber auch gleichzeitig mit den Bürstensaumenzymen lysosomale Enzymaktivitäten auftreten. Dieser Befund erscheint uns keineswegs verwunderlich. Baxter und Yoffey (1948) haben gezeigt, daß während der Entwicklung der Rattenniere Trypanblau in genau den gewundenen Tubuli gespeichert wird, die einen Bürstensaum besitzen. Larsson und Maunsbach (1975) und Schaeverbekke et al. (198o) wiesen nach, daß Meerrettichperoxidase in all den Tubuli aufgenommen wird, die sowohl Lysosomen als auch einen Bürstensaum besitzen. Daß nun in den Zellen und Zellorganellen, die offenkundig funktionell aktiv sind, auch hohe Enzymaktivitäten vorkommen, erscheint natürlich.

Das gleichzeitige Auftreten von lysosomalen Enzymen und Bürstensaumenzymen weist aber noch nicht notwendig auf einen funktionellen Zusammenhang zwischen Lysosomen und Bürstensaum hin. Der Bürstensaum wird u.a. mit der direkten Spaltung und Resorption kleiner linearer Peptide in Zusammenhang gebracht (Carone, 1979, Lit.). Der lysosomale Apparat hingegen dient wohl vornehmlich dem Abbau von erheblich größeren Proteinen (Bargmann, 1978, Lit.). Möglicherweise sind also das gleichzeitige Auftreten von Bürstensaumenzymen und lysosomalen Enzymen nur die gleichzeitige Folge einer gemeinsamen Ursache. Es wäre z.B. denkbar, daß mit dem Beginn glomerulärer Filtrationen dem Tubulus gleichzeitig sowohl Proteine als auch kleine lineare Peptide angeboten werden (Schaeverbekke et al, 198o) und so voneinander unabhängig beide Enzymgruppen im primitiven Epithel der Anlage der Pars convoluta des Hauptstücks gleichzeitig induziert werden.

Einmal aufgetreten, bleiben die Aktivitäten aller untersuchten Bürstensaumenzyme in der Pars convoluta des Hauptstücks während ihrer weiteren Entwicklung - soweit subjektiv zu beurteilen - annähernd gleich hoch. Anders verhalten sich die lysosomalen Enzyme: bei ihnen kommt es mit dem Einsetzen der Hauptstückdifferenzierung vorübergehend zu einem massierten Auftreten. Im Segment S1 + S2 werden große dicht gedrängte Trauben von Lysosomen beobachtet (Davies, 1954; Yoshimura und Nakamura, 1965; Pugh, 1967; Zeller, 1973; unser Befund). Innerhalb von 2-3 Tagen nehmen im einzelnen gewundenen Hauptstückteil die anfangs sehr hohen Aktivitäten

aller lysosomalen Enzyme wieder ab und die Lysosomentrauben werden ausgedünnt.

Auch dies kann einen funktionellen Zusammenhang haben. Davies (1954) und Schaeverbekke et al. (198o) haben nämlich gezeigt, daß der Harn der jugendlichen Ratte erheblich mehr Protein aufweist als der älteren Tiere. Das von uns beobachtete initiale Ansteigen lysosomaler Enzymaktivitäten mit dem folgenden Abfall könnte nun ein Hinweis darauf sein, daß zum Zeitpunkt des Beginns der glomerulären Filtration die Proteinpermeabilität des unreifen Glomerulus passager erhöht ist.

Aus der Pars convoluta entwickeln sich im Laufe der Zeit die Hauptstücksegmente S1 und S2. Wie Zeller (1973) sehen auch wir in der ersten Entwicklungsphase bis zum 1o. postnatalen Lebenstag keine Unterschiede zwischen den beiden Segmenten. Wir beobachten in S1 + S2 ein relativ einheitliches Lysosomenbild, das durch Trauben von dicht gepackten, großen Lysosomen gekennzeichnet wird. In der weiteren Entwicklung kommt es zu einer Verkleinerung der Lysosomen, zu einer Aufhellung und schließlich Auflösung dieser traubenförmigen Lysosomenhaufen. Es fällt auf, daß dieser Prozeß in dem glomerulusferneren Teil der Pars convoluta des Hauptstücks beginnt. Ein noch unreif wirkendes S2-Segment, das aber bereits Lysosomen in typischen Palisadenstellungen aufweist, entsteht vor dem S1-Segment. In dem glomerulusnäheren Teil der Pars convoluta werden nämlich zu diesem Zeitpunkt immer noch die Lysosomentrauben des Segmentes S1 + S2 beobachten. Erst in der 3. Lebenswoche kommt es dann in den glomerulusnäheren Abschnitten der Pars convoluta zu einer intracellulären Verteilung und Anordnung der Lysosomen, wie sie im wesentlichen dem reifen S1-Segment entsprechen. Die Größe der Lysosomen ist jedoch auch noch am 21. postnatalen Lebenstag deutlich kleiner als in S2. Diese von uns beobachtete retrograde Differenzierung der Pars convoluta des Hauptstücks in die Segmente S2 und dann S1 ist in der Literatur nicht beschrieben. Eine Erklärung für diesen Ablauf der Hauptstückentwicklung haben wir nicht. Es ist jedoch durchaus denkbar, daß die funktionelle Belastung des Tubulusepithels durch glomerulär filtriertes Protein bis zu einem gewissen Grade mit Einfluß auf diesen Entwicklungsablauf nimmt. Die Pars recta des Hauptstücks unterscheidet sich in ihrer Entwicklung von der Pars convoluta in mehrfacher Hinsicht. Insbesondere ist unser Befund neu, daß die Pars recta des Hauptstücks durch ihr anderes Lysosomenbild a priori von der Pars convoluta unterschieden werden kann.

Es ist bemerkenswert, daß das Lysosomenbild der Pars recta mit wenig zahlreichen kleinen und schwach reagierenden Lysosomen bereits von Anfang an dem Lysosomenbild des reifen S3.Segments der erwachsenen Rattennieren sehr stark ähnelt. Dies ist in der Pars convoluta des Hauptstücks zunächst nicht der Fall.

Weiterhin unterscheidet sich die Pars recta des Hauptstücks (oder das S3-Segment) von der Pars convoluta bzw. dem Segment S1+S2 durch ihr unterschiedliches Längenwachstum. Während die Pars convoluta des Hauptstücks ausschließlich durch interstitielles Wachstum differenzierten Epithels an Länge gewinnt, verlängert sich die Pars recta durch fortschreitende Differenzierung des vorgegebenen primitiven Tubulusepithels im absteigenden Schenkel der Henleschen Schleife. Sobald die absteigende Differenzierung des geraden Hauptstückepithels die Grenze zwischen Außen- und Innenstreifen der Außenzone erreicht hat, ändert sich der Ablauf der weiteren Entwicklung. Die absteigende Differenzierung von weiterem geraden Hauptstückepithel stoppt. Die vorher beobachtete kontinuierliche Übergangs- oder Differenzierungszone zwischen geraden Hauptstückepithel und unreifem Epithel wird durch einen scharf begrenzten Epithelwechsel zwischen Hauptstück und Überleitungsstück ersetzt. Sofort nach dem Abschluß des Längenwachstums reift die Pars recta des Hauptstücks durch fortschreitende Differenzierung des geraden Hauptstückepithels plötzlich auf ganzer Länge gleichzeitig aus. Der Bürstensaum des gesamten S3-Segments gewinnt an Breite und die beobachteten Aktivitäten aller Bürstensaumenzyme steigen binnen kürzester Zeit recht deutlich an. Dadurch weist das S3-Segment eine deutlich höhere Enzymaktivität auf als die Segmente S1 und S2, so wie dies für die erwachsene Ratte typisch ist.

Interessant ist, daß bei dem Ansteigen der Aktivitäten der Bürstensaumenzyme in S3 das Reaktionsmuster der lysosomalen Enzyme in diesem Segment unverändert bleibt. Dies steht in deutlichem Gegensatz zum ersten Schritt der Epitheldifferenzierung, bei dem Bürstensaum samt Aktivität der Bürstensaumenzyme und lysosomale Enzymaktivitäten in der Pars recta des Hauptstücks so gleichzeitig und parallel auftreten, wie in der Pars convoluta. Dies scheint darauf hinzuweisen, daß kein funktioneller Zusammenhang zwischen der weiteren Entwicklung der Bürstensaum- und lysosomalen Enzymaktivitäten im S3-Segment besteht.

Da die einzelnen S3-Segmente auf ganzer Länge ausreifen, sobald ihre distalen Enden die Grenzen des Innenstreifens erreicht haben, bietet die Verteilung der hochaktiven Bürstensäume in den Markstrahlen und im Außenstreifen der Außenzone zwischen dem 10. und 12. postnatalen Lebenstag ein treppenförmiges Bild (vgl. Mühlenfeld, 1969). Die Mitte der Markstrahlen ist noch frei von reagierenden Bürstensäumen, während sich an ihrem Rande gestaffelt Partes rectae mit breiten hochaktiven Bürstensäumen anordnen. Ausgehend von den Flanken der Markstrahlen und von ihrer Spitze her reifen absteigend bis zum 15. postnatalen Lebenstag Markstrahlen und Mark aus. In dieser Hinsicht entspricht unsere Beobachtung den Beschreibungen von Mühlenfeld (1969) und Zeller (1973). Im Gegensatz zu unseren Befunden hat Zeller (1973) das Auftreten des Segmentes erst am 10. postnatalen Lebenstag an beschrieben.

Abschließend ist für die Entwicklung der S3-Segmente festzustellen, daß auf jeden Fall die funktionelle Reifung aller S3-Segmente und damit die Reifung der Gesamtfunktion des Außenstreifens der Außenzone deutlich später erfolgt, als die Reifung der Rinde. Ontogenetisch ist der Außenstreifen der Außenzone von allen Nierenabschnitten der jüngste.

ZUSAMMENFASSUNG:

Rinde und Mark haben in der Rattenniere eine unterschiedliche Entwicklung. Die Rinde wird gebildet durch appositionelle Neubildung von primitiven Nephronanlagen bis zum 4. postnatalen Lebenstag und deren folgende Reifung bis zum lo. postnatalen Lebenstag. Das Mark und die Markstrahlen entstehen durch das Längenwachstum der Henleschen Schleifen, primitiver Nephrone und folgende zelluläre Differenzierung dieser Schleifen. Bis zum 8. postnatalen Lebenstag entwickelt sich in der Papille die Markinnenzone durch Bildung aufsteigender Überleitungsstücke. Bis zum 12. postnatalen Lebenstag entsteht der Außenstreifen der Markaußenzone durch absteigend fortschreitende Differenzierung gerader Hauptstückanteile. Der Außenstreifen reift bis zum 21. postnatalen Lebenstag aus. Der Innenstreifen der Außenzone des Nierenmarks ist bereits von der Geburt an vorhanden.
Die Reifung des Nierenhauptstücks erfolgt in 2 Schritten. Im ersten Schritt entsteht die Pars convoluta des Hauptstücks und eine kurze unreife Pars recta. Hierbei fällt auf, daß die im Paraffinschnitt sichtbare morphologische Differenzierung der Bürstensäume, die Entwicklung der Aktivität aller untersuchten Bürstensaumenzyme (Dipeptidylaminopeptidase IV, γ-Glutamyltransferase, alkalische Phosphatase) und lysosomalen Enzyme (saure Phosphatase, saure ß-Galactosidase, Dipeptidylaminopeptidase II, Glucosaminidase) und schließlich das Auftreten von enzymaktiven Bürstensäumen und reagierenden Lysosomen gleichzeitig erfolgen. Aufgrund des unterschiedlichen Lysosomenbildes sind in diesem Stadium zu unterscheiden ein Segment S1 + S2, das der Pars convoluta, und ein Segment S3, das der Pars recta des reifen Hauptstücks entspricht.
Die Länge der unreifen Pars recta des Hauptstücks nimmt durch absteigend fortschreitende Differenzierung des primitiven Tubulusepithels zu. Sobald die Pars recta des Hauptstücks die Grenze zwischen Außen- und Innenstreifen der Außenzone erreicht hat, erfolgt der 2. Schritt der Hauptstückdifferenzierung. Die Breite und Enzymaktivität des Bürstensaums nehmen im Segment S3 erheblich zu; das Lysosomenbild bleibt an dieser Stelle unverändert. Gleichzeitig kommt es in der Pars convoluta des Hauptstücks zu einer weiteren Differenzierung des Lysosomenbildes, so daß eine Unterscheidung zwischen den Segmenten S1 + S2 erst ab 21. postnatalen Lebenstag möglich wird.

Die Niere erscheint morphologisch und enzymhistochemisch vom 21. postnatalen Lebenstag an reif. Dann kommt es nur noch zu einer gleichmäßigen Vergrößerung aller Bestandteile des Organs.

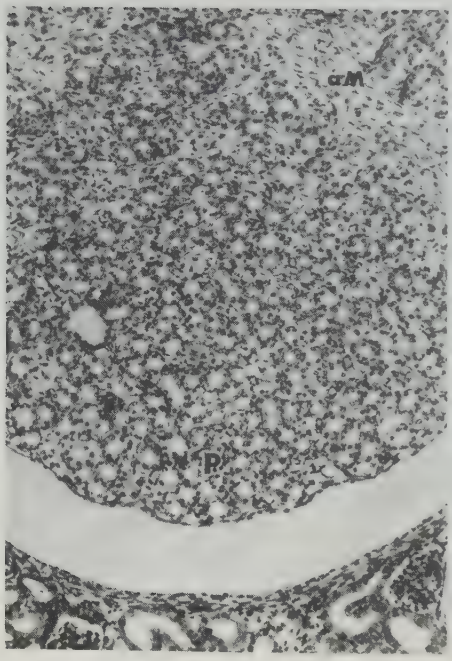

Abb. 1. 1. postnataler Lebenstag. Bindegewebsarme innere Markzone im Bereich der Papille (P) und bindegewebsreiche äußere Markzone (aM). Azan. Vergr. x10

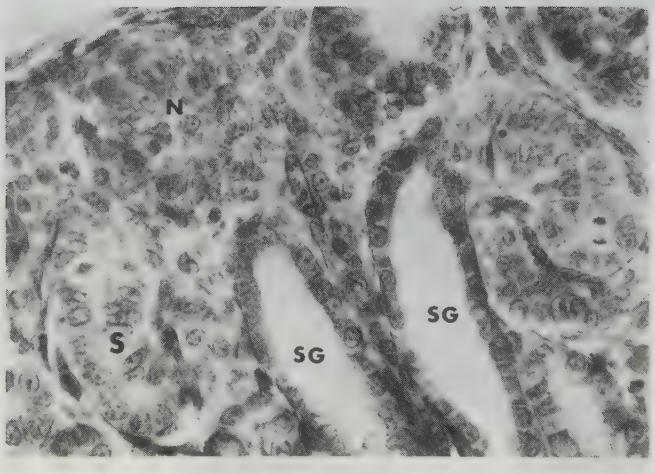

Abb 2. 4. postnataler Lebenstag. Subcapsuläres Blastem mit Sammelrohrgabel (SG), Nierenbläschen (N) und S-shaped body (S). Azan. Verg. x4o

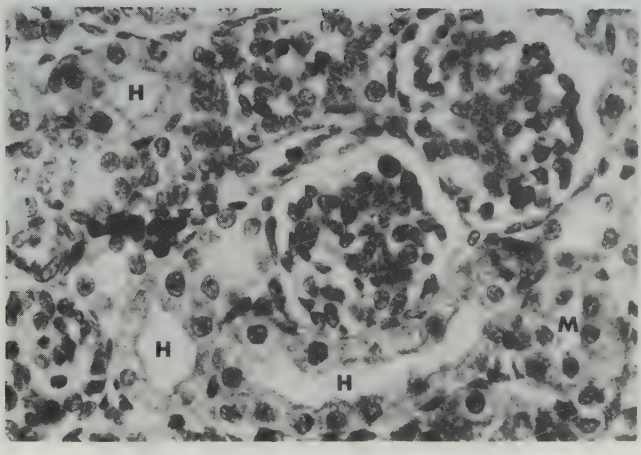

Abb. 3. 1. postnataler Lebenstag. Zwei Glomeruli in der Schicht differenzierter Nephrone. H = Anlage von Hauptstücken, M = Anlage von Mittelstücken. Azan . Verg. x4o

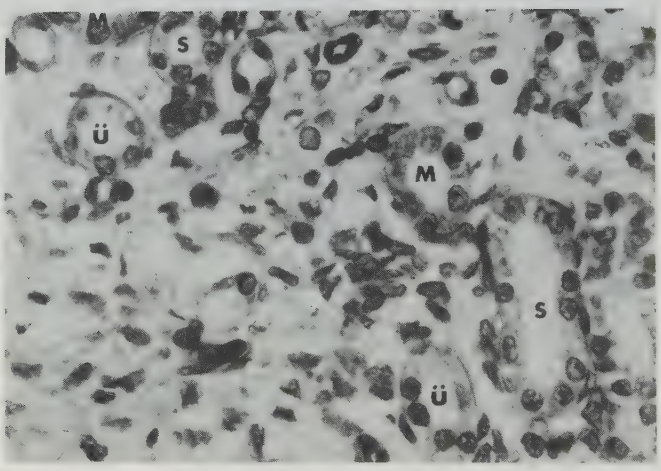

Abb. 4. 1. postnataler Lebenstag. Markaußenzone. Zwei Markstrahlbündel mit Sammelrohren (S), Mittelstücken (M) und unreifen absteigenden Überleitungsstücken (Ü). Azan. Verg. x4o

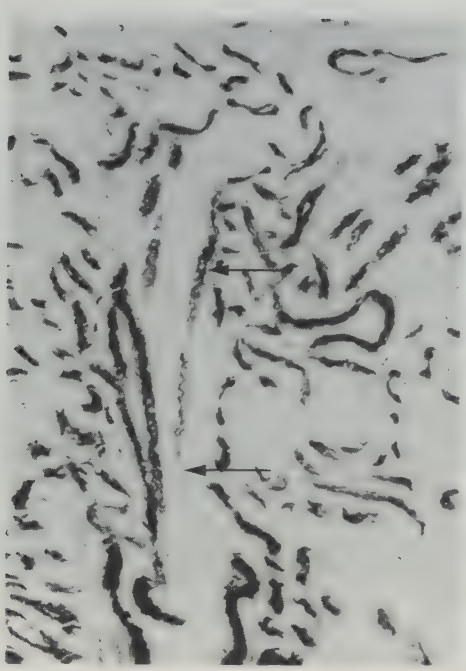

Abb. 5. 5. postnataler Lebenstag. γ-Glutamyltransferase. Markstrahl mit unreifen geraden Hauptstückteilen. Zwischen den Pfeilspitzen erfolgt ein kontinuierlicher Übergang von Hauptstückepithel in primitives Epithel. Verg. xlo

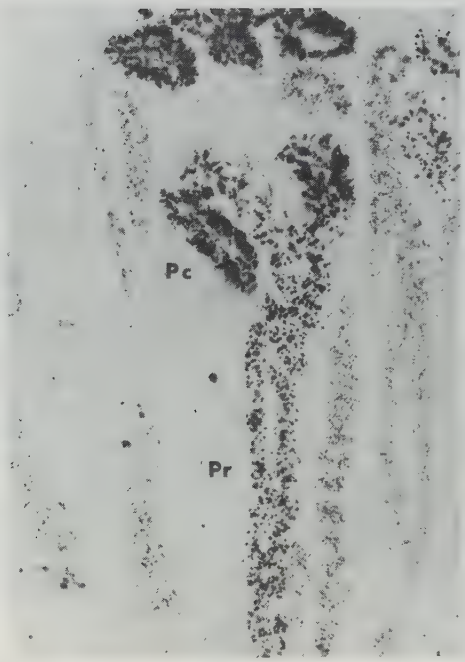

Abb. 6. 1. postnataler Lebenstag. Saure ß-Galactosidase. Pars convoluta (S1+S2, pc) und Pars recta (S3, pr) eines juxtamedullären Hauptstücks. Verg. x25

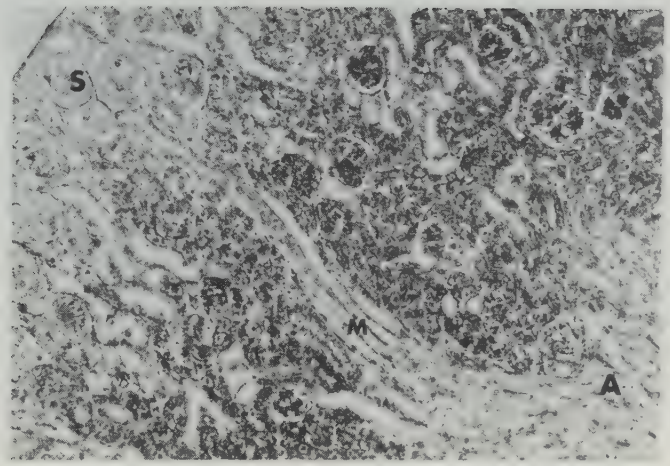

Abb. 7. 5. postnataler Lebenstag. Die Nierenrinde besteht aus einer subcorticalen Schicht (S) mit primitiven Nephronen und einer breiten Schicht mit differenzierten Nephronen. M = Markstrahl, A = Markaußenzone. Azan. Verg. x10

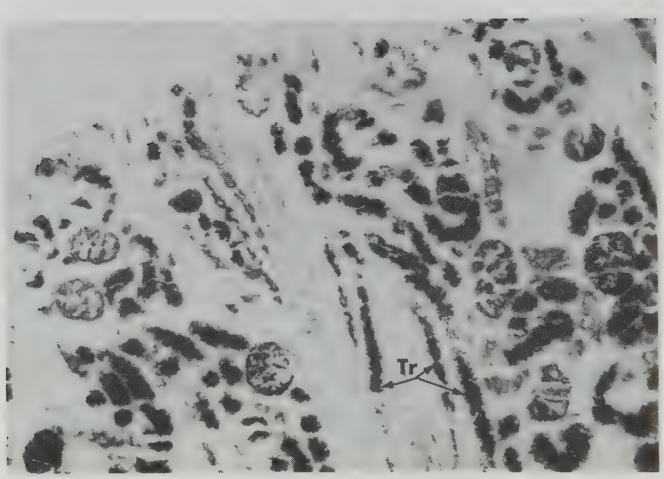

Abb. 8. 7. postnataler Lebenstag. Dipeptidylaminopeptidase IV. Subcapsulär schwache, midcortical starke Enzymaktivität. Im Markstrahl einzelne gerade Hauptstückabschnitte (Tr). Verg. x10

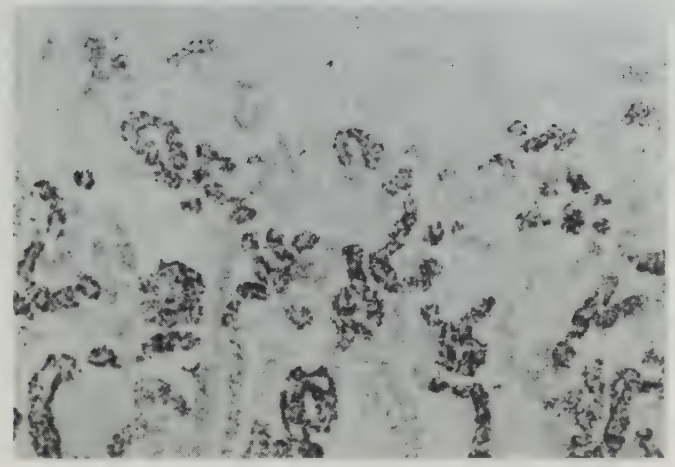

Abb. 9. 7. postnataler Lebenstag. Saure ß-Galactosidase. In der differenzierten Rindenschicht kommen Tubuli mit hochaktiven Lysosomen, in der Schicht primitiver Nephrone (oberer Bildrand) nur solche mit geringer Enzymaktivität vor. Verg. xlo

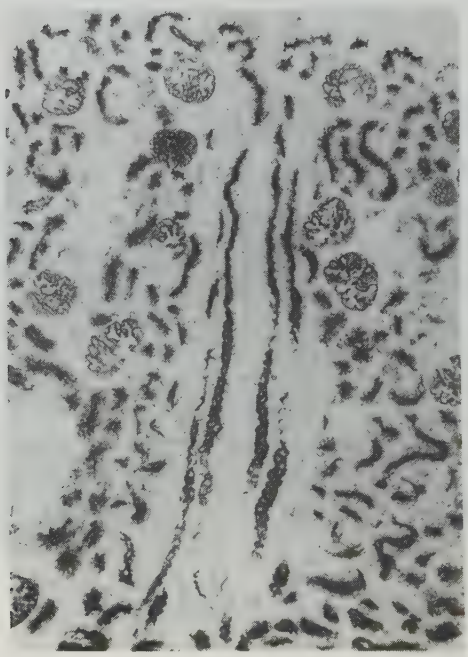

Abb. 10. 11. postnataler Lebenstag. Dipeptidylaminopeptidase IV. Intensive Reaktionen in den Bürstensäumen der Tubuli der gesamten Nierenrinde somit der zahlreichen geraden Hauptstücke eines Markstrahls und des Außenstreifens. Verg. x10

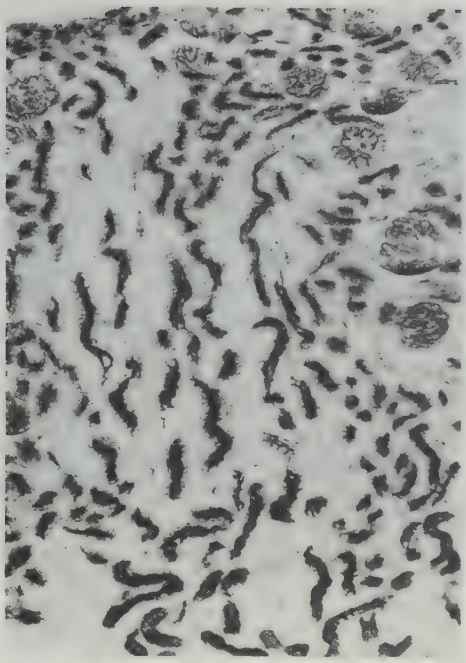

Abb. 11. 15. postnataler Lebenstag. Dipeptidylaminopeptidase IV. Markstrahl und Außenstreifen enthalten viele Partes rectae proximales mit kräftig reagierenden Bürstensäumen. Verg. x10

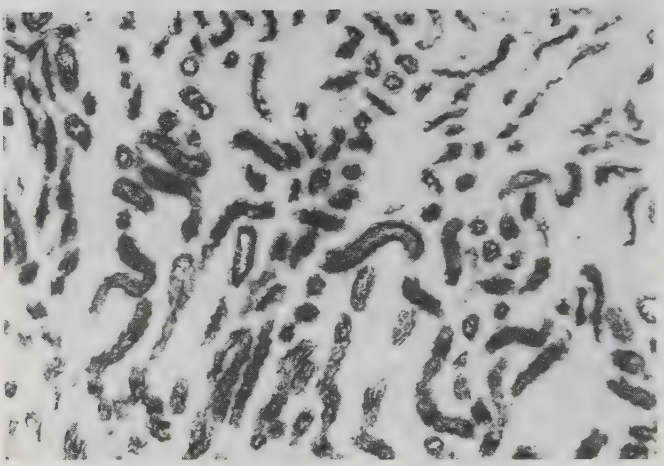

Abb. 12. 24. postnataler Lebenstag. γ-Glutamyltransferase. Außenstreifen der Außenzone. Die Tubuli weisen breite, kräftig reagierende Bürstensäume auf. Verg. xlo

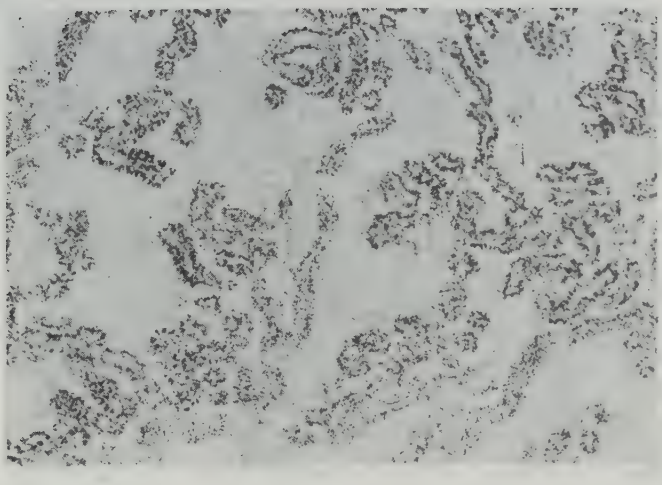

Abb. 13. 21. postnataler Lebenstag. Saure ß-Galactosidase. Rinde mit S1- und S2-Segmenten. Verg. xlo

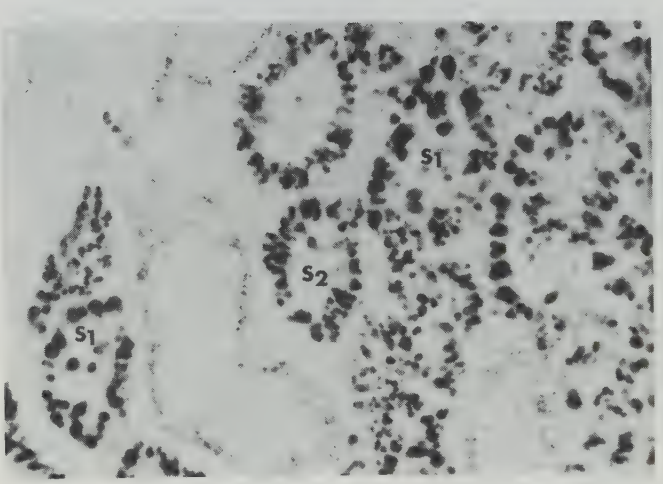

Abb. 14. 9o postnataler Lebenstag. Saure ß-Galactosidase. S1- und S2-Segmente im Hauptstück der erwachsenen Ratte. Verg. xlo

LITERATUR

Arataki M (1926) On the postnatal growth of the kidney, with special reference to the number and size of the glomeruli (Albino rat). Am J Anat 36:369-436.

Bargmann W (1978) Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd VII/5 Niere und ableitende Harnwege, p 444. Springer, Berlin Heidelberg New York.

Baxter JS, Yoffey JM (1948) The postnatal development of renal tubules in the rat. J Anat (Lond.) 32:189-197.

Boss JM, Dlouhà M, Kraus M, Krecek J (1963) The structure of the kidney in relation to age and diet in white rats during the weaning period. J Physiol. 198:196-2o4.

Carone FA, Peterson DR, Oparil S, Pulman TN (1979) Renal tubular transport and catabolism proteins and peptides. Kidney Int 16:271-278.

Daigeler R (1981) Sex-Dependent Changes in the Rat Kidney after Hypophysectomy. Cell Tissue Res 216:423-443.

Davies J (1954) Cytological evedence of protein absorption in fetal and adult mammalian kidney. Am J Anat 94:45-62.

Heidenhais M (1937) Synthetische Morphologie der Niere der Menschen. Leiden, p 27o.

Kazimierczak J (1978) Topography and structure of vasculature in developing cortex of rat kidney. Anat Embryol 153:213-226.

Larsson L (1975) The Ultrastructure of the developing proximal tubule in the rat kidney. J Ultrastruct Res 51:119-139.

Larsson L, Maunsbach AB (1975) Differentation of the vacuolar apparatus in cells of the developing proximal tubule in the rat kidney. J Ultrastruct Res 53:254-27o.

Lojda Z, Gossrau R, Schiebler TH (1979) Enzyme Histochemistry. Springer, Berlin Heidelberg Now York.

Maunsbach AB (1966) Observation on the segmentation of the proximal tubule in the kidney. Comparison of results from phase contrast, fluorescence and electron microscopy. J Ultrastruct Res 16:239-258.

Möllendorff, Wv (193o) Der Exkretionsapparat. In : Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. Bd VII/1 Harn- und Geschlechtsorgane. Springer, Berlin, pp 1-328.

Mühlenfeld WE (1969) Über die Entwicklung und Chemodifferenzierung der Rattenniere unter besonderer Berücksichtigung der Geschlechtsunterschiede. Histochemie 18:97-131.

Neiss WF (1981) Die Histogenese der Henleschen Schleife bei der Wistarratte. Anat Anz 149:95-96.

Peter K (19o9) Untersuchungen über Bau und Entwicklung der Niere. Bd. I. Fischer, Jena.

Pugh D (1967) The droplets of immature rat kidney. J Anat (Lond.) lol:93-97.

Ricciarelli G (197o) Morphologische Untersuchungen zur postnatalen Entwicklung der Rattenniere. Med Diss, Münster

Scheaverbeke J, Cheignon M (198o) Differentiation of glomerular filter and tubular reabsorption apparatus during foetal development of the rat kidney. J. Embryol exp Morphol 58:157-175

Speller AM, Moffat DB (1977) Tubulo-vascular relationships in the developing kidney. J Anat (Lond.) 123:487-5oo.

Winckler J (197oa) Zum Einfrieren von Gewebe in Stickstoff gekühltem Propan. Histochemie 23:44-5o.

Winckler J (197ob) Verwendung gefriergetrockneter Kryostatschnitte für histologische Untersuchungen. Histochemie 24:168-186.

Yoshimura F, Nakamura M (1965)Light and electron microscopy on the proximal convoluted tubules during the postnatal development. Okajimas Folia anat japonica 41:121-157.

Zabel M, Schiebler Th (198o) Histochemical, autoradiographic and electron microscopic investigations of the renal proximal tubule of male and female rats after castration. Histochemistry 69:255-276.

Zeller J (1973) Zur Cytochemie der Lysosomen in der Rattenniere unter normalen und experimentellen Bedingungen. Histochemie 35:235-262.

Herrn Prof. Dr. med. T.H. Schiebler danke ich für die Überlassung des Themas und die Unterstützung während der Durchführung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. R. Hildebrand danke ich für die Übernahme des Korreferates.

LEBENSLAUF

Am 2o. Nov. 1948 wurde ich, Karl-Ludmar KLEHN, in Göttingen als Sohn des praktischen Arztes Dr. med. Horst Klehn und dessen Ehefrau Ilse, geb. Grimme geboren.

1955 wurde ich in die Volkschule an der Karlstraße Wolfenbüttel eingeschult, 1959 trat ich in das Gymnasium Große Schule in Wolfenbüttel über. Hier bestand ich im Juni 1968 das Abitur.

Ab August 1968 machte ich mein Pflegepraktikum in der Chirurgischen Abteilung des Städt. Krankenhauses Wolfenbüttel.
Da ich nicht sofort einen Studienplatz für Medizin bekam, verbrachte ich die Wartezeit als Pflegehelfer in o.g. Klinik bis 1971. Zum Sommersemester 1971 immatrikulierte ich mich an der Georg-August-Universität in Göttingen an der landwirtschaftlichen Fakultät.
Ab Wintersemester 71/72 begann ich mein Medizin-Studium an der Medizinischen Hochschule Hannover.
Das Vorphysikum legte ich 1972, das Physikum 1973, 1975 den ersten Teil des Staatsexamens, 1977 den zweiten Teil und 1978 den dritten Teil des Examens in Hannover ab.
Von Juni 1978 bis Juli 1979 arbeitete ich als Assistent am Anatomischen Institut Würzburg.
Seit August 1979 bin ich als Assistent an der chirurgischen Klinik des Städt. Krankenhauses Wolfenbüttel tätig.

Karl-Ludmar Klehn